

左旋丁基苯酞在制备预防和治疗脑梗塞的药物中的应用

技术领域

本发明涉及左旋正丁基苯酞和含有左旋正丁基苯酞的组合物的
5 在制备预防和治疗脑梗塞的药物的应用，尤其是局部脑缺血导致脑梗塞。

背景技术

脑血管病已成为我国主要的病死原因之一。对急性缺血性脑卒中
10 的治疗，国内外尚缺乏较好的治疗药物。美国 FDA 于 1996 年批准第一个治疗该病的溶栓药 t-PA，由于有颅内出血高的不良反应，对其疗效尚有争议。对各种类型脑保护剂的研究结果表明，很多药物临床疗效不够好，或有较严重副作用。有几个药物仍在临床验证阶段。

十余年来，我们发现消旋丁基苯酞(或丁苯酞，NBP)是一个对急
15 性缺血性脑卒中有明显效果的药物。它的药效学特点涵盖了很多方面作用：1. 能改善缺血脑能量代谢；2. 明显缩小大鼠局部脑缺血脑梗塞面积，改善神经功能缺失；3. 改善局部脑缺血引起的脑水肿；4. 对缺血区局部脑血流和软脑膜微循环有明显改善作用；5 能显著改善局部脑缺血引起的记忆障碍。而毒副作用较小。我们先后申请并获准了
20 两项用途专利，分别是(1)“芹菜甲素作为制备预防和治疗脑缺血引起的疾病的药物中的应用”(1999 年授权，专利号 ZL93117148，2，国际专利分类号 A61K31/34)；(2)“丁基苯酞在制备抗血栓形成药物

-2-

中的应用” (2002 年授权, 专利号 ZL981 25618 · X, 国际专利分类号 A61K31/34)。

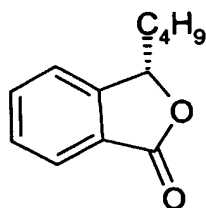
在临床前研究后, 经 II 期和 III 期临床试验共观察 542 例(其中用多中心、随机、双盲安慰剂对照 192 例), 发现给药组总有效率为 70.7%, 安慰剂组为 41.0%, 得到较好治疗效果。于 2002 年 9 月国家药品监督管理局批准一类新药 NBP 治疗急性缺血性脑卒中的新药证书和生产批件(国药证字 H20020374; H20020375 和 2002H0551; 2002H0552)。

我们对消旋丁基苯酞(以下简称 dl-NBP)进行化学拆分, 分别制得左旋丁基苯酞(以下简称 l-NBP)和右旋丁基苯酞(以下简称 d-NBP), 并申请了中国专利“制备光学活性 3-正丁基苯酞的方法”(申请号 99109673. 8, 公开号 CN1283621A)。而在专利“芹菜甲素作为制备预防和治疗脑缺血引起的疾病的药物”中未涉及左旋丁基苯酞的作用。

15

发明内容

为了克服现有技术的不足, 本发明提供了如通式 (I) 所示



(I)

20 的左旋正丁基苯酞(以下简称 L-NBP)作为预防或治疗脑梗塞的药物的应用。

-3-

本发明所用的左旋正丁基苯酞是经化学合成, 先得到消旋正丁基苯酞, 后经化学拆分成为左旋光学异构体正丁基苯酞, 通过核磁、质谱和红外等光谱分析, 特别是用 Hp 5890 气相色谱仪, 手性气相色谱柱 (ChiralDEX G-TA) 进行分析, 证明本品的光学纯度和化学纯度为单一光学立体异构体—左旋正丁基苯酞 (比旋光度 $> -66.49^\circ$, 光学纯度 $> 98\%$, 化学纯度 $> 98\%$), 拆分方法参见中国专利“制备光学活性 3-正丁基苯酞的方法”, 申请号 99109673.8, 公开号 CN1283621。本品的化学结构式是和食用芹菜及其籽中所含的芹菜甲素结构相同。

本发明研究发现, 光学异构体 1-NBP 对大鼠脑缺血的治疗作用比 d-NBP 强, 并强于含有同样 1-NBP 剂量的 dl-NBP。

本研究用大鼠大脑中动脉栓塞 (MCAO) 2h 后再灌注 24h 造成缺血性脑卒中模型, 观察光学活性 NBP 的抗脑缺血作用。小鼠暂时性局部脑缺血模型分为 8 组, 每组 10 只, 分别为: 1) 溶剂对照组, 植物油 1ml/kg; 2) 和 3) 为 dl-NBP40 和 80mg/kg 组; 4) 和 5) 为 d-NBP20 和 40mg/kg 组; 6) 和 7) 为 1-NBP20 和 40mg/kg 组; 8) 为 MK801 0.1mg/kg 组。1-7 组为口服给药; 8 组为腹腔注射给药。小鼠暂时性局部脑缺血模型缺血后 15 分钟给予丁基苯酞溶剂对照组、阳性对照药。用单因素方差分析法检验各组间存在显著性差异表明, 1-NBP 组 (20mg/kg 和 40 mg/kg) 缩小梗塞体积非常显著, 而且有剂量效应关系。其中 40mg/kg 组作用最强, 缩小梗塞体积达 80.4% (与溶剂组比较 $P < 0.001$), 治疗效果接近于 MK801 组 (梗塞体积缩小 81.8%, $P < 0.001$)。而 d-NBP 和 dl-NBP 组均无明显作用 (见图 1, 2)。以上结

-4-

果表明,1-NBP 缩小梗塞体积的作用明显比 d-NBP 强。d1-NBP (80mg/kg) 和 d-NBP (40 mg/kg) 的梗塞体积虽比溶剂组缩小,但均无统计学意义,而 d1-NBP (80mg/kg) 中含有 1-NBP (40 mg/kg)。这说明 d1-NBP 中 d-NBP 的存在可能拮抗了 1-NBP 的作用。

- 5 通过行为学评分,溶剂对照组大多数动物神经学评分为 2 分,表现为对侧前肢内旋,侧向挤压对侧伸肌力量减弱。少数动物出现对侧转圈症状,评为 3 分。个别动物行为评分较轻,仅表现为对侧前肢内旋,为 1 分或症状很重,缺乏自主活动,评为 4 分。溶剂对照组的神经评分均值为 2.6 ± 0.3 。缺血 15 分钟后口服给 1-NBP 20, 40mg/kg
- 10 均能明显改善其神经症状(1.4 分 $P < 0.01$ 和 1.1 分 $P < 0.001$), MK801 作用最显著(0.8 分 $P < 0.001$), 而 d-NBP 和 d1-NBP 各组对神经症状无显著改善作用。MK801 治疗组的动物,虽然脑缺血后的症状明显减轻,但动物四肢软弱无力,爬行时呈蹒跚状,出现共济失调,且常向一侧绕圈。对行为学评分表明,药物对行为的改善程度与药物缩小梗塞体
- 15 积的作用呈平行相关。

总而言之,本发明从生化、分子生物学和整体动物水平进行了研究,均得到了一致结果,即 1-NBP 的脑保护作用比 d-NBP 和 d1-NBP 强,而且 d1-NBP 中 d-NBP 的存在拮抗了 1-NBP 的作用发挥,以致使 d1-NBP 抗脑缺血的作用下降。

- 20 以往研究表明,1-NBP 抗血小板聚集和抗血栓作用强度接近阿司匹林和塞氯匹啶,除此以外 1-NBP 还具有脑保护和改善脑微循环作用(d-NBP 无作用),而这些作用正是阿司匹林和塞氯匹啶所不具备的。

-5-

因此 1-NBP 具有很宽的治疗范围, 不仅能治疗急性缺血性脑卒中, 而且可用于脑卒中的二级预防, 预防心肌梗塞以及治疗外周血管疾病等。

5 本发明顺应当今国际上新药开发的要求, 为加强疗效, 减少毒副作用, 将消旋体药物拆分成光学异构体的单体, 弄清楚其各自性质, 将作用强或毒副作用低的光学异构体开发成手性新药。据此, 消旋丁基苯酐中 1-NBP 抗脑缺血作用较强, d-NBP 不仅作用弱, 而且又拮抗 1-NBP 的抗脑缺血作用, 因此有理由开发左旋丁基苯酐成为一个新的治疗急性缺血性脑卒中的手性药物。

10

本发明因此还涉及含有作为活性成份的本发明化合物和常规药物赋形剂或辅剂的药物组合物。通常本发明药物组合物含有 0.1-95 重量%的本发明化合物。

15 本发明化合物的药物组合物可根据本领域公知的方法制备。用于此目的时, 如果需要, 可将本发明化合物与一种或多种固体或液体药物赋形剂和/或辅剂结合, 制成可作为人药或兽药使用的适当的施用形式或剂量形式。

20 本发明化合物或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药, 给药途径可为肠道或非肠道, 如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔粘膜、皮肤、腹膜或直肠等。

本发明化合物或含有它的药物组合物的给药途径可为注射给药。注射包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射、皮内注射和穴位注射等。

给药剂型可以是液体剂型、固体剂型。如液体剂型可以是真溶液类、胶体类、微粒剂型、乳剂剂型、混悬剂型。其他剂型例如片剂、

-6-

胶囊、滴丸、气雾剂、丸剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、栓剂、冻干粉针剂等。

本发明化合物可以制成普通制剂、也可以是缓释制剂、控释制剂、靶向制剂及各种微粒给药系统。

- 5 为了将单位给药剂型制成片剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如淀粉、糊精、硫酸钙、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸铝等；湿润剂与粘合剂，如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯
- 10 胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，例如干燥淀粉、海藻酸盐、琼脂粉、褐藻淀粉、碳酸氢钠与枸橼酸、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等；崩解抑制剂，例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油等；吸收促进剂，例如季铵盐、十
- 15 二烷基硫酸钠等；润滑剂，例如滑石粉、二氧化硅、玉米淀粉、硬脂酸盐、硼酸、液体石蜡、聚乙二醇等。还可以将片剂进一步制成包衣片，例如糖包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片，或双层片和多层片。

- 例如为了将给药单元制成丸剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如葡萄糖、乳糖、
- 20 淀粉、可可脂、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、高岭土、滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或面糊等；崩解剂，如琼脂粉、干燥淀粉、海藻酸盐、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。

- 例如为了将给药单元制成胶囊，将有效成分本发明化合物与上述
- 25 的各种载体混合，并将由此得到的混合物置于硬的明胶胶囊或软胶囊

-7-

中。也可将有效成分本发明化合物制成微囊剂，混悬于水性介质中形成混悬剂，亦可装入硬胶囊中或制成注射剂应用。

例如，将本发明化合物制成注射用制剂，如溶液剂、混悬剂溶液剂、乳剂、冻干粉针剂，这种制剂可以是含水或非水的，可含一种和
5 / 或多种药效学上可接受的载体、稀释剂、粘合剂、润滑剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。如稀释剂可选自水、乙醇、聚乙二醇、1, 3-丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外，为了制备等渗注射液，可以向注射用制剂中添加适量的氯化钠、葡萄糖或甘油，此外，还可以添加常规的助溶剂、缓
10 冲剂、pH调节剂等。这些辅料是本领域常用的

此外，如需要，也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、甜味剂或其它材料。

为达到用药目的，增强治疗效果，本发明的药物或药物组合物可用任何公知的给药方法给药。

15 本发明化合物药物组合物的给药剂量取决于许多因素，例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度，患者或动物的性别、年龄、体重、性格及个体反应，给药途径、给药次数、治疗目的，因此本发明的治疗剂量可以有大范围的变化。一般来讲，本发明中药学成分的使用剂量是本领域技术人员公知的。可以根据本发明化合物组合物中最后的
20 制剂中所含有的实际药物数量，加以适当的调整，以达到其治疗有效量的要求，完成本发明的预防或治疗目的。本发明化合物的每天的合适剂量范围优选为0.1—100mg/kg体重，更优选为0.1—100mg/天/人。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个，例如二、三或四个剂量形式
25 给药这受限于给药医生的临床经验以及包括运用其它治疗手段的给药方案。

-8-

每一种治疗所需总剂量可分成多次或按一次剂量给药。本发明的化合物或组合物可单独服用，或与其他治疗药物或对症药物合并使用并调整剂量。

5 术语:

d1-NBP: 消旋丁基苯酞

d-NBP: 右旋丁基苯酞

l-NBP: 左旋正丁基苯酞

tMCAO: 暂时性局部脑缺血模型

10

附图说明

图 1. 暂时性大脑中动脉阻断后 15 分钟灌服 NBP 对大鼠脑梗塞体积的影响的数码相片。

- 15 图 2. 暂时性大脑中动脉阻断后 15 分钟灌服 NBP 对大鼠脑梗塞体积的影响。数据以梗塞部分占对侧(正常)半球的体积百分比表达, 用均数±标准误表示。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 和溶剂组(vehicle)组比较

- 20 图 3. 暂时性大脑中动脉阻断后 15 分钟灌服 NBP 对大鼠行为学评分的影响。数据用均数±标准误表示。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 和溶剂组(vehicle)组比较

具体实施方式

实施例1 光学活性丁基苯酞对 tMCAO 大鼠脑梗塞体积的影响

5 实验材料和方法

试剂和药品

1-, d-, dl-NBP 由本所合成室提供, 光学和化学纯度均 $>99\%$, 其旋光度依次为 -66.49 , $+66.88$ 和 0 度。用植物油配制。MK801 为 Sigma 产品, 用生理盐水配制。氯代三苯基四氮唑(TTC): 用蒸馏水
10 配成 4% 溶液备用, 由北京化工厂生产。

暂时性局部脑缺血模型(tMCAO)制备

雄性 Wistar 大鼠, 体重 $280-320$ 克, 每 5 只放置 1 笼中, 室温保持在 23°C , 自由进食和饮水。大鼠用戊巴比妥钠麻醉($40\text{mg}/\text{kg}$)。
15 在手术显微镜下, 颈正中切口暴露右侧颈总动脉, 仔细分离颈内、外动脉(ICA, ECA), 并结扎吻合枝。将 ECA 结扎并剪断, 拉直与 ICA 成直线, 将一根直径为 0.28mm 的圆头尼龙线(用多聚赖氨酸包被)由 ECA 插入 ICA 约 20mm , 进颅至大脑中动脉起始处。缺血 2 小时后小心将尼龙线拔出, 结扎 ECA 开口处, 缝合切口后放回笼中, 再灌注 24
20 小时。全部过程室温保持 $24-25^{\circ}\text{C}$ 。整个手术中, 大鼠置于 37°C 的加热板上保持体温。缺血后 15 分钟给药。

-10-

分组与给药

分为 8 组，每组 10 只，分别为：1) 溶剂对照组，植物油 1ml/kg；2) 和 3) 为 d1-NBP40 和 80mg/kg 组；4) 和 5) 为 d-NBP20 和 40mg/kg 组；6) 和 7) 为 1-NBP20 和 40mg/kg 组；8) 为 MK801 0.1mg/kg 组。1-7 组为口服给药；8 组为腹腔注射给药。

神经行为评分

待其缺血 24 小时后进行行为学观察。提鼠尾离开地面约 1 尺，观察两前肢情况；推动大鼠双肩，观察两侧抵抗力有无差异；将大鼠置于地面，观察其行走情况。按以下标准进行打分：

0 分：两前肢有力，对称地伸向地面，：双肩抵抗力一致，行走正常。

1 分：手术对侧肩内旋，前肢内收；双肩抵抗力一致，行走正常。

2 分：手术对侧肩内旋，前肢内收；推动双肩时，手术对侧抵抗力下降；行走正常。

3 分：手术对侧肩内旋，前肢内收；推动双肩时，手术对侧抵抗力下降；行走绕圈。

4 分：手术对侧肩内旋，前肢内收；无自发活动。

分数越高，说明动物的行为障碍越严重。

20

脑梗塞体积的测定

大鼠经戊巴比妥钠麻醉(100mg/kg)，在术后 24 小时快速断头取

-11-

脑。冠状切成 6 片(第一至第五片厚 2mm, 第六片厚 4mm), 然后迅速将脑片置 5ml 含有 1.5ml 4% TTC 及 0.1ml 1M K_2HPO_4 的溶液中, 避光, 37℃ 温孵 30 分钟, 其间每隔 7-8 分钟翻动一次, 经 TTC 染色后, 正常脑组织呈玫瑰红色, 而梗塞组织呈白色, 且界限清楚。温孵完毕后,

- 5 将每组脑片排列整齐后, 数码相机拍摄保存。每张脑片采用计算机图象分析系统处理 (SPOT3.5 软件), 梗塞面积叠加计算梗塞体积。梗塞体积以所占大脑半球的百分率来表达, 以消除脑水肿的影响。具体计算公式为: 脑梗塞体积 (%) = (未手术侧半球的体积 - 手术侧未梗塞部分的体积) / 未手术侧半球的体积。

10

统计分析

所有结果采用均数 ± 标准误表达。行为学评分, 脑梗塞体积实验采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 组间差异采用 *posthoc* LSD 检验。P < 0.05 为有显著性差异。

15

结果

光学活性丁基苯酚对 tMCAO 大鼠脑梗塞体积的影响

用单因素方差分析法检验各组间存在显著性差异表明, 1-NBP 组 (20mg/kg 和 40 mg/kg) 缩小梗塞体积非常显著, 而且有剂量效应关系。

- 20 其中 40mg/kg 组作用最强, 缩小梗塞体积达 80.4% (与溶剂组比较 P < 0.001), 治疗效果接近于 MK801 组 (梗塞体积缩小 81.8%, P < 0.001)。而 d-NBP 和 dl-NBP 组均无明显作用 (见图 1, 2)。以上结

-12-

果表明, 1-NBP 缩小梗塞体积的作用明显比 d-NBP 强。d1-NBP (80mg/kg) 和 d-NBP (40/kg) 的梗塞体积虽比溶剂组缩小, 但均无统计学意义。说明 d1-NBP 中 d-NBP 的存在可能拮抗了 1-NBP 的作用。

5 行为学评分

溶剂对照组大多数动物神经学评分为 2 分, 表现为对侧前肢内旋, 侧向挤压对侧伸肌力量减弱。少数动物出现对侧转圈症状, 评为 3 分。个别动物行为评分较轻, 仅表现为对侧前肢内旋, 为 1 分或症状很重, 缺乏自主活动, 评为 4 分。溶剂对照组的神经评分均值为 2.6 ± 0.3 。缺血 15 分钟后口服给 1-NBP 20, 40mg/kg 均能明显改善其神经症状 (1.4 分 $P < 0.01$ 和 1.1 分 $P < 0.001$), MK801 作用最显著 (0.8 分 $P < 0.001$), 而 d-NBP 和 d1-NBP 各组对神经症状无显著改善作用。MK801 治疗组的动物, 虽然脑缺血后的症状明显减轻, 但动物四肢软弱无力, 爬行时呈蹒跚状, 出现共济失调, 且常向一侧绕圈。对行为学评分表明, 药物对行为的改善程度与药物缩小梗塞体积的作用呈平行相关 (见图 3)。

讨论

以往我们所用的模型为永久性局部脑缺血 (烧灼大脑中动脉), 本研究采用暂时性局部脑缺血模型 (2 小时缺血+24 时再灌), 后者模型组的脑梗塞体积比前者大。本研究选用 d1-NBP 的剂量虽与以前的相同, 但在所用剂量 (40mg/kg, 80 mg/kg) 下, d1-NBP 无缩小脑梗塞

-13-

体积的作用，这一结果的差别是由于模型不同所致。

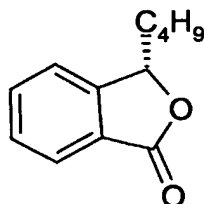
我们从生化、分子生物学和整体动物水平进行了研究，均得到了一致结果，即 1-NBP 的脑保护作用比 d-NBP 和 dl-NBP 强，而且 dl-NBP 中 d-NBP 的存在拮抗了 1-NBP 的作用发挥，以致使 dl-NBP 抗脑缺血的作用下降。文献报道以及按新药开发的要求，为加强疗效，减少毒副作用，主张应将消旋体药物拆分成光学异构体的单体，弄清楚其各自性质，将作用强或毒副作用低的光学异构体开发成手性新药。据此，消旋丁基苯酞中 1-NBP 抗脑缺血作用较强，d-NBP 不仅作用弱，而且又拮抗 1-NBP 的抗脑缺血作用，因此有理由开发左旋成为一个新的治疗急性缺血性脑卒中的手性药物。

以往研究表明，1-NBP 抗血小板聚集和抗血栓作用强度接近阿司匹林和塞氯匹啶，而它又具有脑保护和改善脑微循环作用(d-NBP 无作用)，而这些作用正是阿司匹林和塞氯匹啶所不具备的。因此 1-NBP 具有很宽的治疗范围，不仅能治疗急性缺血性脑卒中，而且可用于脑卒中的二级预防，预防心肌梗塞以及治疗外周血管疾病等。预计有着重大的社会效益和经济效益，因此对它开发成为治疗脑卒中的药物的前景看好。左旋丁基苯酞治疗局部脑缺血的这一作用在国内外文献中尚未见报道。

-14-

权 利 要 求

1、如通式 (I) 所示左旋正丁基苯酐的在制备预防或治疗脑梗塞的药物的应用。



(I)

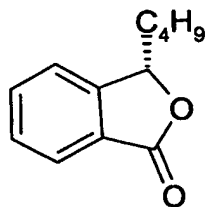
5

2、根据权利要求 1 的应用，其特征在于，所述的脑梗塞是局部脑缺血导致的。

3、根据权利要求 1 的应用，其特征在于该化合物的有效治疗剂
10 量为：

0.1 ~ 100 mg/kg/天。

4、一种药物组合物，其特征在于，含有治疗有效剂量的如通式
(I) 所示左旋正丁基苯酐及药用载体。



15

(I)

5、根据权利要求 5 的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂及各种微粒给药系统。

图1

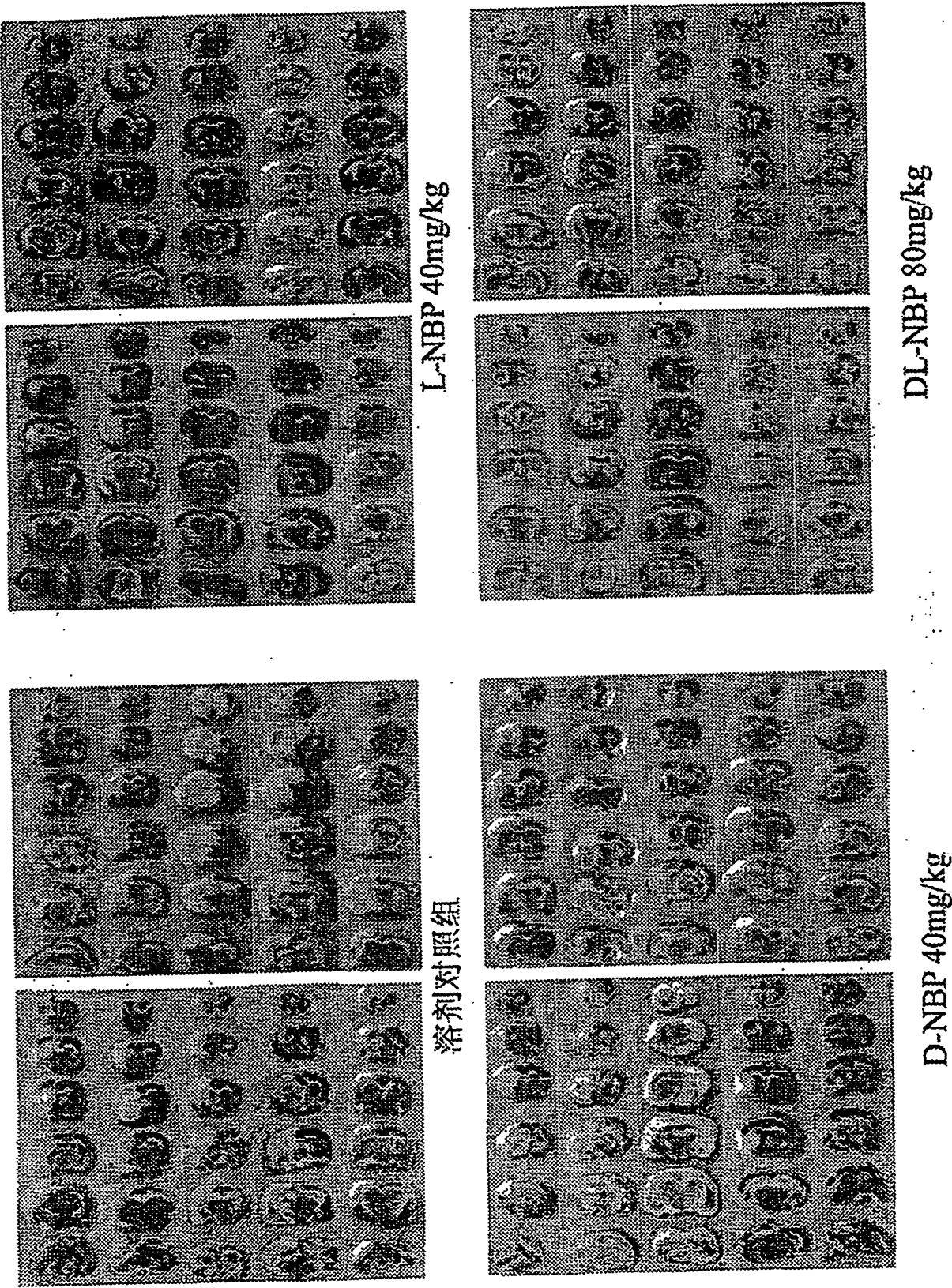


图 2

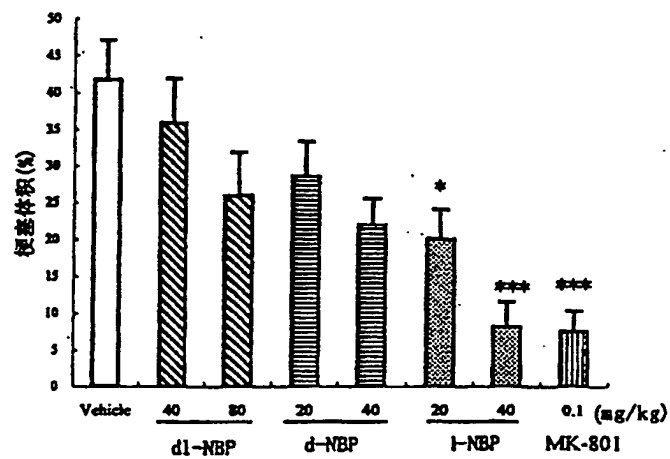
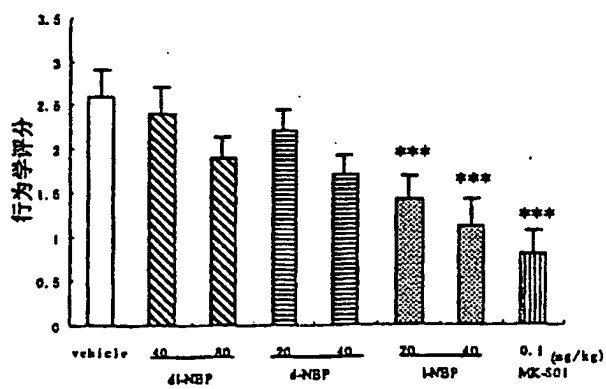


图 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K31/343, C07D307/88, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, C07D, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CPRS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI(CN), FTR2000(CN), CHEMICAL ABSTRACT(US), MEDLINE
butyl, phthalide, 1,laevorotary,focal, cerebral, ischemia, infarct

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN A 1375288, 23,OCT,2002(23.10.2002), description,page2-3, claim 4	4-5
X	CN A 1100097 15,MAR,1995(15.03.1995) ,claim2, example1-3	1-5
A	Acta Pharmaceutica Sinica,2000,35(6)408-412, the protective effect of butylphthalide against Mitochondrial injury during cerebral ischemia. XIONG Jie ,et al	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family .

Date of the actual completion of the international search
23.NOV.2004(23.11.2004)

Date of mailing of the international search report
27 . JAN 2005 7 . 01 . 2005

Name and mailing address of the ISA/
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing,
China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

HUANG Yijie

Telephone No. 86-10-62085252

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/001123

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
CN A 1375288	23.10.2002	none	
CN A 1100097	15.03.1995	none	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/001123

A. 主题的分类

IPC⁷: A61K31/343, C07D307/88, A61P9/10

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K, C07D, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ, CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), CHEMICAL ABSTRACT(US), MEDLINE

丁苯酞, 丁基苯酞, 局部, 脑, 缺血, 梗塞, 卒中, 芹菜甲素, 左旋, butyl, phthalide, l, laevorotary, focal, cerebral, ischemia, infarct, CAS: 6066-49-5, 93133-67-6, 3413-15-8

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN A 1375288, (周桂荣) 23. 10 月 2002 (23.10.2002)说明书第 2—3 页, 权利要求 4	4—5
X	CN A 1100097, (中国医学科学院药物研究所) 15. 3 月 1995 (15.03.1995) 权利要求 2, 实施例 1—3	1—5
A	药学报 2000 年 35(6), 熊杰等《丁基苯酞对局灶性脑缺血过程中线粒体损伤的保护作用》第 408—412 页	1—5

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

23.11 月.2004 (23.11.2004)

国际检索报告邮寄日期

27 1月 2005 27.01.2005

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

黄轶洁

电话号码: (86-10)62085252

国际申请号

PCT/AN 2014/001123

PCT/ISA/210 表(同族专利附件)(2004 年 1 月)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.